

SERIE A, No 757

No D'ORDRE :

783

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Mehdi SADAT-MANSOURI

1^{re} THÈSE. — LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS POLYMÉTHOXYLÉS
DÉRIVANT DU DIPHÉNYL-1-AMINO-2 ÉTHANE
ET DE LA PHÉNYL-4 ISOQUINOLÉINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITION DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues 28 Mars 1957 devant la Commission d'examen.

MM. R. QUELET Président.

M. JULIA
L. PIAUX } Examineurs.

SERIE A, No 757

No D'ORDRE :

783

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Mehdi SADAT-MANSOURI

1^{re} THÈSE. — LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS POLYMÉTHOXYLÉS
DÉRIVANT DU DIPHÉNYL-1-AMINO-2 ÉTHANE
ET DE LA PHÉNYL-4 ISOQUINOLÉINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITION DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues 28 Mars 1957 devant la Commission d'examen.

MM. R. QUELET Président.
M. JULIA }
L. PIAUX } Examinateurs.



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... J. Pérès

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Anal. sup. & Algèbre Sup.
E. DARMOIS	T	Enseign. de Physique
FOCH	T	Méc. Phys; & Expériment.
PAUTHENIER	T	Electrotech. générale.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie & Histol. compar.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides & appl.
LAUGIER	T	Physiologie générale.
M. CURIE	T	Physique (P. C. B.).
BARRABÉ	T	Géol. struct. & Géol. appl.
G. DARMOIS	T	Calc. des prob. & Phys. Math.
J. BOURCART	T	Géogr. Phys. & Géol. dynam.
PLANTEFOL	T	Botanique.
GRASSÉ	T	Evol. des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
BOULIGAND	T	Appl. de l'analyse à la Géométrie
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie Végétale.
P. AUGER	T	Physique quantique & Relativité..
MONNIER	T	Physiologie des fonction.
PIVETEAU	T	Géologie.
ROCARD	T	Physique (E. N. S.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E. N. S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale..
FAVARD	T	Mécanique générale.
COULOMB	T	Physique du globe.
Mle COUSIN	T	Biologie animale (P. C. B.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
P. DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique.
EPHRUSSI	T	Génétique.
WURMSER	T	Biol. Physico-chimique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S. P. C. N.).
GAUTHÈRET	T	Biologie végétale (P. C. B.).
LUCAS	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
M. MORAND	T	Physique.
SOLEILLET	T	Physique.
FORTIER	T	Méc. expér. des fluides.

PROFESSEURS(suit)

DANJON	T	Astronomie.
FROMAGEOT	T	Chimie biologique.
LAPORTE	T	Phys. génér. et radioactivité.
JANET	T	Méc. anal. & Méc. céleste.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météor. & dyn atmosphér.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Biologie végétale (P. C. B.) .
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (P.C.B.) .
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L' HÉRITIER	T	Génétique.
GRIVET	T	Radioélectricité.
PONCIN	T	Mécanique des fluides.
THIRY	T	Mécanique appliquée.
DUBREIL	T	Arith. & théor. des nombre.
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Géol. struct. & Géol. Appl.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffrac. électronique
WIEMANN	T	Chimie organ. structurale.
JACQUINOT	T	Spectrosc. et Phys. Célest.
VASSY		Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES		Théories physiques.
PRUVOST	T	Géologie.
AMIEL	T	Chimie (P. C. B.) .
HOCART	T	Minéralogie
J. P. MATHIEU	T	Physique (P. C. B.) .
COUTEAUX	T	Biologie animale (P. C. B.) .
MAY	T	Biologie animale (P. C. B.)
CHOQUET	T	Calc. diff. & Intégral.
FELDMANN		Biologie (P. C. B.).
GUINIER	T	Physique (P.C. B.) .
JOST	T	Biologie (P. C. B.) .
FORTET	T	Calc. des Probabilités.
SCHWARTZ	T	Méth. Mathém. de la Phys.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation
BRELOT	T	Calcul différentiel.
NORMANT	T	Chimie (P. C. B.) .
BÉNARD	T	Chimie (P. C. B.) .
BUVAT	T	Botanique (E. N. S.) .
DUGUÉ	T	Statistiques mathématique.

PROFESSEURS(Suit)

GELOSO	T	Chimie (S. P. C. N.) .
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale.
MARECHAL	T	Optique théor. & appl.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD		Botanique.
DESTRIAU	T	Physique (M. P. C.) .
Mlle LE BRETON		Physiologie générale.
SALEM	T	Mathématiques générales.
LELONG	T	Mathématiques générales.
DEVILLERS		Anat. & Histol. comparées.
EHRESMANN	T	Topologie Algébrique.
FRANCON		Physique (M. P. C.) .
GLANGEAUD	T	Géographie physique et. Géol. dynamique.
GODEMENT	T	Mathématiques (M. P. C.) .
PISOT	T	Calcul des probabilités.
ROCHE.		Geologie.
SCHATZMANN		Astrophysique.
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
JOLIOT	T	Phys. Nucl. et Radioact.
LENNUIER		Physique (P. C. B.) .
RIZET		Génétique.
ROUTHIER		Géologie appliquée.
Mme TONNELAT		Théories physiques.
DIXMIER		Mathématiques (M. P. C.) .
SOUCHAY		Chimie (P. C. B.) .
AIGRAIN		Physique (P. C. B.) .
BRUSSET		Chimie (P. C. B.) .
M. LEVY		Physique théorique
LENORMANT		Physiologie
Mme CHAIX		Chimie biologique.
Mme HUREL-PY		Biologie végétale (P. C. B.) .
PIAUX		Chimie (P. C. B.)
BRUN		Méc. expér. des fluides.
LEDERER		Chimie biologique.
Mme DUBREIL-JACOTIN		Mathématiques
Mme LE LONG FERRAND		Mathématiques (E. N. S.) .
BELLAIR		Géologie (S. P. C. N.) .
COTTE	T	Physique (M. P. C.) .
DUBOIS J.		Chimie.
LAMOTTE		Zoologie.
LE ROLLAND		Mécanique des fluides.
MICHEL		Chimie (P. C. B.) .

Secrétaire Général Ch. MONIER.

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur R. QUELET

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris ,

En témoignage de ma profonde gratitude .

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique II de la Faculté des Sciences de Paris, sous la direction de Monsieur le Professeur R. QUELET que je tiens à remercier de sa bienveillante direction .

Que Messieurs les Professeurs L. PIAUX et M. JULIA qui ont accepté de faire partie de mon jury veuillent bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance .

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur E. DORME , pour l'aide précieuse et constante qu'il m'a apportée par ses analyses .

Enfin , je ne saurais oublier tous les camarades de laboratoire dont la cordialité a facilité mes travaux .

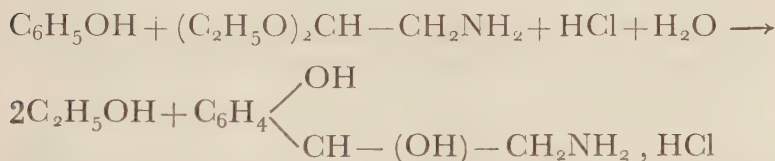


Digitized by the Internet Archive
in 2026

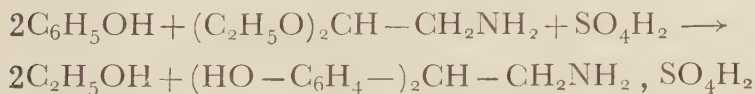
INTRODUCTION

Dans une série de brevets O. Hinsberg (1) revendique un nouveau procédé de synthèse d'aryl amino éthanols et diaryl aminoéthanés par condensation de phénols et d'éthers - oxydes phénoliques sur l'amino acétal diéthylique et sur ses dérivés N-substitués .

En effectuant cette condensation en présence d'acide chlorhydrique , on obtiendrait , d'après cet auteur , les aryl-1 hydroxy-1 amino-2 éthanés suivant la réaction :



tandis qu'en présence d'acide sulfurique il se formerait uniquement le diaryl-1-1 amino-2 éthane :

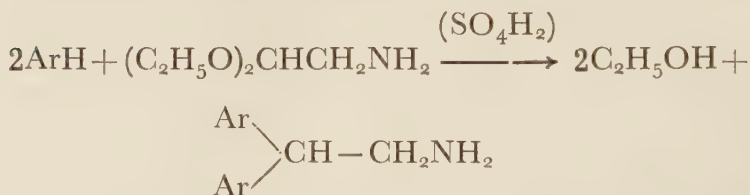


Si elle se réalisait dans de bonnes conditions , la première réaction serait particulièrement intéressante car elle permettrait d'obtenir facilement des aminophénols doués de propriétés physiologiques importantes, au premier rang desquels se placent l' α -(dihydroxy-3-4 phényl) - β -aminoéthanol et son dérivé N-méthylé

(adrénaline) . Malheureusement il n'en est pas ainsi et , dans les essais que nous avons effectués , tant avec le phénol qu'avec les éthers - oxydes phénoliques , nous n'avons jamais pu isoler les aminoalcools attendus .

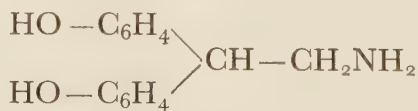
D'ailleurs dans les exemples signalés par l'auteur les rendements obtenus ne sont pas indiqués et la nature des produits isolés n'est pas nettement définie .

Dans notre travail nous nous sommes particulièrement attachés à mettre au point la deuxième réaction conduisant à des gem - diaryl éthylamines :



en vue d'utiliser ces dernières pour effectuer par les méthodes classiques des synthèses d'isoquinoléines.

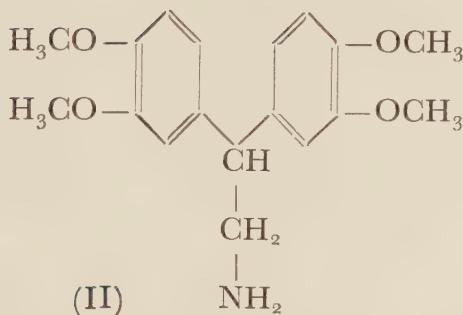
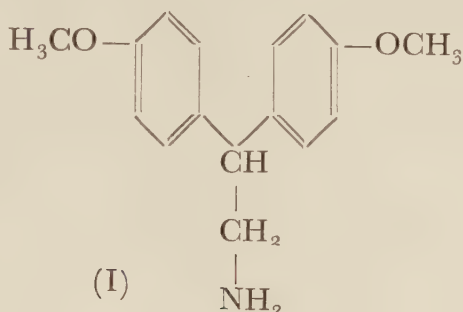
D'après les données de Hinsberg (loc. cit.) nous penson pouvoir obtenir facilement le bis (para hydroxy phényl)-1-1 amino-2 éthane .



en condensant l'aminoacétal avec le phénol en milieu acétosulfurique .

En fait , dans tous les essais que nous avons effectués , nous n'avons obtenu que des produits mal définis, plus ou moins fortement condensés dont il nous a été impossible de tirer parti .

Par contre , nous avons pu réaliser cette synthèse dans de bonnes conditions en utilisant l'anisole et le vétratrole qui fournissent, respectivement, avec des rendements de 70 à 80%, le bis $\alpha\alpha$ - (méthoxy-4-phényl) β -aminoéthane (I) et le bis $\alpha\alpha$ -(diméthoxy-3-4-phényl) β -aminoéthane (II) :

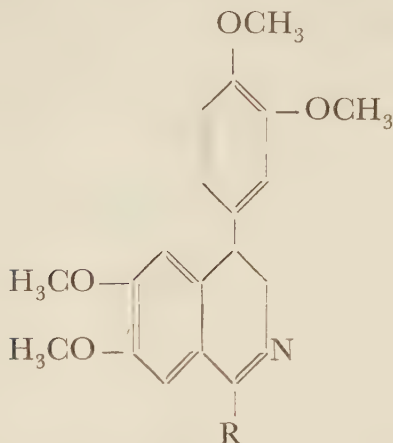


Des essais effectués en vue de généraliser cette réaction et de la rendre applicable avec le benzène et ses homologues ne nous ont pas , jusqu' alors , donné de résultats positifs .

En ce qui concerne l'anisole ei le vétratrole , nous avons pu , d'autre part , remplacer dans la condensation envisagée l'aminoacétal par ses dérivés N - acylés

et phtalylé . On réalise ainsi dans de bonnes conditions la synthèse des dérivés correspondants des gem - diary amines (I) et (II) .

Les dérivés N-acylés du bis - α - α -(diméthoxy-3-4 phényl) β -aminoéthane se cyclisent facilement à chaud sous l'action des POCl_3 (méthode de pictet et de Decker) en donnant les dihydroisoquinoléines du type

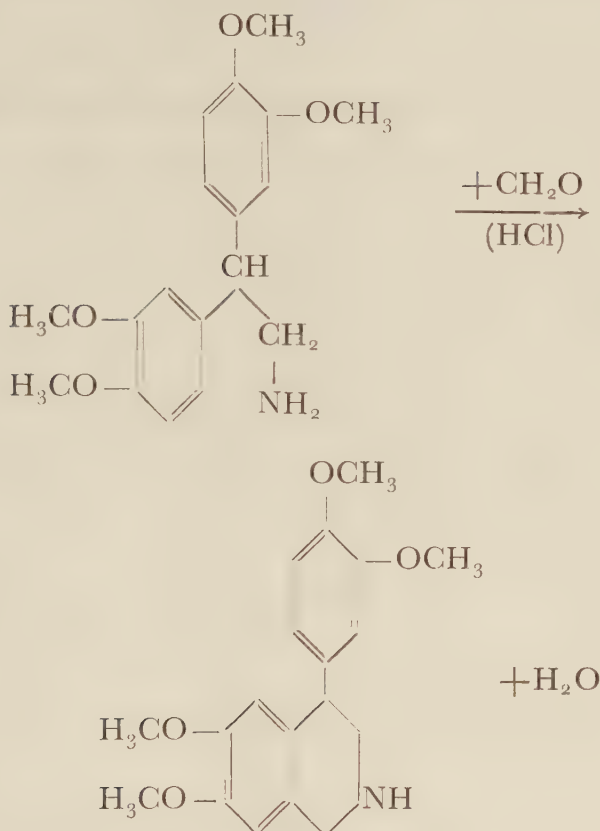


à partir des quelles nous avons pu par deshydrogénation catalitique en présence de palladium obtenir les iso-quinoléines correspondantes .

Par contre il nous a été impossible d'obtenir par le même processus les dihydroisoquinoléines dérivant du bis- α - α -(para méthoxy phényl) - β -amino éthane .

Nous avons enfin essayé de préparer des tétra-hydroisoquinoléines en condensant en milieu deshydra- tant [méthode de pictet et Spengler (18) modifiée par Lepape(11)] les amines (I) et(II) avec les aldéhydes. Les résultats obtenus ont été dans l'ensemble décevants et seule la diméthoxy -6-7-(diméthoxy-3'-4'phényl) -4

tétrahydroisoquinoléine a pu être obtenue dans de bonnes conditions :



Notre exposé a été divisé en 3 chapitres :

Chapitre I : Condensation de l'aminoacétal di-éthylique avec l'anisole et le vératrole .

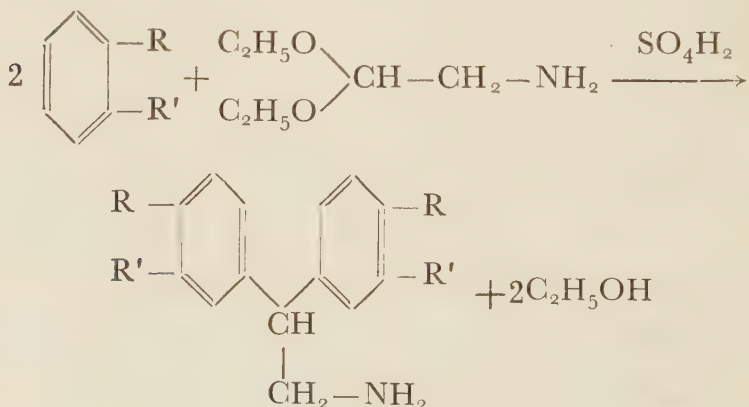
Chapitre II : Dérivés N-acylés et N-phthalylés des diarylaminés obtenues; leur synthèse directe à partir de l'anisole et du vératrole .

Chapitre III : Synthèse de dérivés de la diméthoxy-6-7 (diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 isoquinoléine .

CHAPITRE I

Condensation de l'aminocétaldiéthylique sur l'anisole et le vétratrole

L'anisole et le vétratrole sous l'action de l'acide sulfurique concentré et en milieu acétique se condensent avec l'aminocétaldiéthylique suivant la réaction observée avec les acétals simples, et donnent respectivement, avec des rendements de 70 à 80%, le bis α - α -(méthoxy 4-phényl) β -aminoéthane(I) et le bis α - α -(diméthoxy-3-4 phényl) β -aminoéthane (II) .



(I) : $\text{R} = \text{OCH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$

(II) : $\text{R} = \text{R}' = \text{OCH}_3$

Avec l'anisole il se forme également une faible proportion de produits résultant de la condensation en

ortho par rapport à $-\text{OCH}_3$ et la base (I) ne cristallise qu'après distillation fractionnée. Dans le cas du vératrole, étant donné la grande activité des hydrogènes situés en para par rapport aux deux radicaux méthoxy il ne se forme qu'un seul composé.

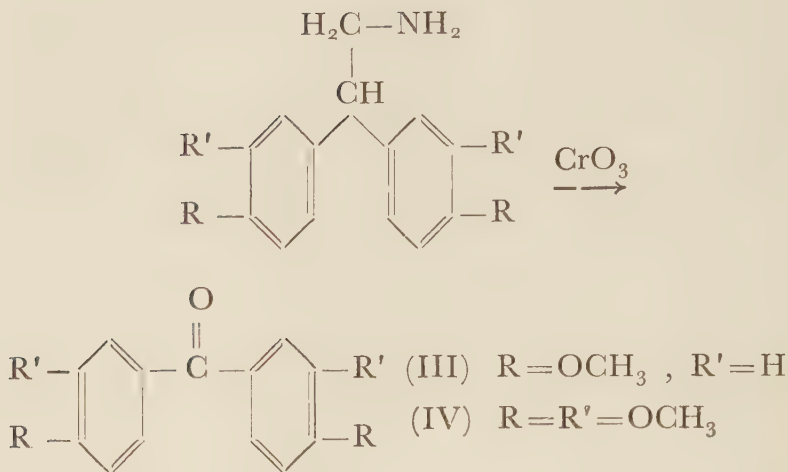
Au cours de multiples essais effectués dans diverses conditions, il nous a été impossible de mettre en évidence la formation de produits de condensation résultant de l'intervention d'une seule d'éther-oxyde phénolique.

Le bis α - α -(para méthoxy phényl) - β -éthylamine a été préparé par Ncher et Blickestoff (2), en 1951 par réduction catalytique du bis (para méthoxy phényl) 1-1 nitro-2 éthane.

Les constantes signalées sont F: $45-50^\circ$. Eb: $155-157^\circ$ sous 0,08 mm.

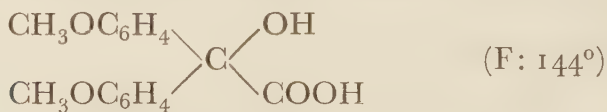
Pour préciser la structure de ces produits, on procède à l'oxydation chromique et à la désamination nitreuse.

Par oxydation chromique dans la solution acétique les amines (I) et (II) donnent la diméthoxy-4-4' benzophénone (III) F: $143-144^\circ$ et la tétraméthoxy-3-4-3'-4' benzophénone (IV) F: 145°



La para - diméthoxy benzophénone a déjà été préparée par :

1) Bosler(3) par oxydation chromique de



2) Gattermann (4) par méthylation de la para-dihydroxy benzophénone (F: 144°)

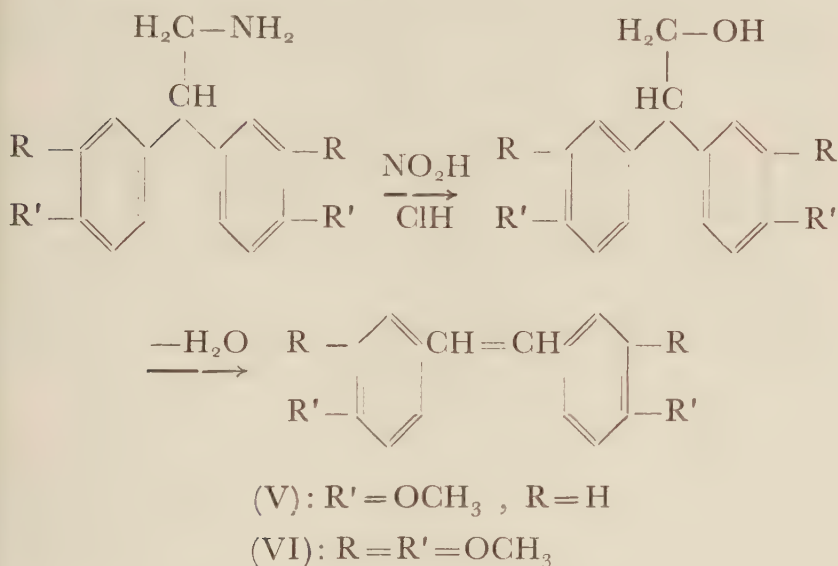
3) Shnackenberg et Scholl(5) par condensation de l'anisole avec le chlorure d'anisoyle en présence de chlorure d'aluminium. (F: 144°)

La tétraméthoxy-3-4-3'-4' benzophénone a déjà été obtenue par Kostanecki(6) en condensant le vétratole avec le chlorure de véatroyle en présence de chlorure d'aluminium (F: 145°)

Par désamination nitreuse de nos amines (I)

Par desamination nitreuse de nos amines (I) et (II) nous avons observé la réaction signalée par Jeanne Lévy et P. Gallais (7) qui fournit les stilbènes correspondants au lieu des éthanols attendus .

Les amines (I) et (II) fournissent ainsi respectivement le diméthoxy-4-4'- stilbène (V) (F: 208-210°) et le tétraméthoxy-3-4-3'-4'- stilbène (VI) F: 155° .



Le diaryléthanol qui doit prendre naissance dans le premier stade de la réaction n'a pu être isolé . La déshydratation qui est immédiate et totale s'accompagne d'une transposition qui fournit le diaryl-1-2-éthylène stable .

Les stilbènes obtenus avaient déjà été préparés :

Le premier par H. Wiechell(8) par déshydratation du dianisyl- α -hydroxy - éthane sous l'action d'acide

chlorhydrique fumant en milieu acétique .

F: 211° (de Hoering et Gràlert(9) 208-210°) .

Le second par W. Feuerstein (10) par condensation de deux molécules de véatrole avec une molécule d'hydrate de chloral sous l'action de l'acide sulfurique concentré dans l'acide acétique et par chauffage du tétraméthoxy diphenyl-trichloro-éthane obtenu en milieu alcoolique légèrement ammoniacal et en présence de zinc (F: 155 - 156°) .

PARTIE EXPERIMENTALE

Condensation de l'aminoacétaldiéthylique avec l'anisole : bis α - α - (para-méthoxy phényl)- β -aminoéthane (1) .

On introduit dans un ballon à 3 tubulures muni d'un agitateur mécanique :

Aminoacétal : 13,3 g (1/10 mol.)

Anisole : 21,6 g (2/10 mol.)

Acide acétique cristallisable : 30^{cc} .

Le mélange est refroidi au voisinage de 0° par un bain de glace . Dans la solution acétique , on ajoute goutte à goutte en agitant 26^{cc} d'acide sulfurique concentré par une ampoule à Brome .

On abandonne ensuite le ballon pendant 24 heures à une température comprise entre 10° et 15° ; on verse la solution sur la glace pilée et on neutralise à l'ammoniaque.

On obtient une huile visqueuse incristallisable qui est distillée sous pression réduite . L'amine passe à 161-163° sous un vide de 0,1 mm Hg (rendement de 70%). Recristallisé dans l'alcool le produit fond à 18-50° ; il est soluble dans l'alcool , le benzène , mais insoluble dans l'éther et l'eau .

Chlorhydrate de l'amine :



Le chlorhydrate s'obtient en faisant passer un

courant de HCl gazeux sec dans une solution benzénique de l'amine ; on le recristallise dans l'alcool . C'est un corps cristallisé , blanc , soluble dans l'eau , insoluble dans l'éther . F: 190° .

Analyse :

	% Trouvé	% Calculé pour $C_{16}H_{20}O_2NCl$
Cl :	12,01	12,07
H :	6,63	6,86
C :	65,4	65,41
N :	4,9	4,77

Oxydation chromique : diméthoxy-4-4'- benzo-phénone (III) .

On met dans un ballon muni d'un agitateur :

Amine (I) : 4 g

Bichromate de sodium : 12 g .

Acide acétique : 30^{cc} .

On chauffe au reflux pendant deux heures en agitant, puis on laisse au repos une nuit ; on verse ensuite la solution dans l'eau glacée ; on a un précipité que l'on filtre et on le cristallise dans l'alcool .

On obtient alors la para diméthoxybenzophénone avec un rendement de 70% . Point de fusion au Maquenne est 143-144° .

Désamination nitreuse ; diméthoxy-4-4'- stilbène (V) .

On dissout 11 g de chlorhydrate d'amine dans 10^{cc} d'eau , puis on ajoute lentement à froid 15^{cc} d'acide

acétique et 3,5 g de nitrite de sodium dissout dans le minimum d'eau nécessaire.

Pour terminer la réaction, on chauffe pendant une heure au bain-marie. Une huile se sépare qui cristallise dans l'acide acétique. Point de fusion au Maquenne = 208 - 210°. Poids de produit obtenu = 6,8 g.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $C_{10}H_{16}O_2$
C : 79,72	79,97
H : 6,9	6,71

Condensation de l'aminocétaldéhyde avec le vétratole : bis α - α -(diméthoxy-3-4 phényl)- β -aminoéthane (II).

Nous avons opéré dans les mêmes conditions que pour l'anisole.

Dans un ballon on introduit :

Aminocétal : 13,3 g (1/10 mol.)

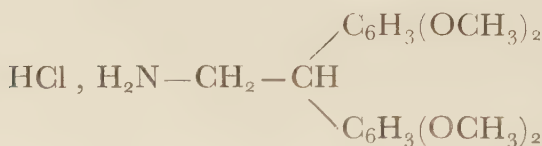
Vétratole : 27,6 g (2/10 mol.)

Acide acétique cristallisable : 30^{cc}.

On ajoute lentement au mélange acétique et agité et refroidi à 0° 20^{cc} d'acide sulfurique concentré ; puis on laisse le tout pendant 24 heures à une température de 10 à 15° ; on verse ensuite la solution sur la glace et on neutralise à l'ammonique ; la base libre se sépare à l'état solide ; on essore et lave à l'eau le produit précipité. On le purifie par cristallisation dans l'eau ; il est soluble dans la plupart des solvants organiques et l'eau chaude, mais insoluble dans l'éther.

C'est un corps cristallisé blanc dont le point de fusion est 44-45° .

Chlorhydrate de l'amine :



Un courant d'HCl gazeux , sec , passant dans une solution benzénique de l'amine précipite le chlorhydrate .

Celui - ci est recristallisé dans l'alcool .

C'est un produit blanc , soluble dans l'eau , insoluble dans l'éther . Le point de fusion au Maquenne : 200° .

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NCl}$
C : 60,0	61,09
H : 6,95	6,84
N : 4,0	3,96
Cl : 10.09	10,02

Oxydation chromique : tétraméthoxy-3-4-3'-4'-benzophénone (IV) .

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux on chauffe pendant deux heures en agitant, 5 g de l'amine (II), 15 g de bichromate de sodium et 40^{cc} d'acide acétique puis on laisse au repos une nuit .

On verse ensuite le mélange dans l'eau glacée : on a un précipité que l'on cristallise dans l'alcool après l'avoir essoré et lavé à l'eau .

Le rendement en tétraméthoxy-3-4-3'-4'-benzophénone obtenu est 75⁰/₁₀₀. Le point de fusion au Maquenne est 144 - 145°.

Désamination nitreuse : tétraméthoxy-3-3'-4-4'-stilbène (VI).

On prend :

Chlorhydrate d'amine . 11 g.

H₂O : 10^{cc}

HCl : 5^{cc}

puis on ajoute 3,5 g de nitrite de sodium dissout dans le minimum d'eau nécessaire lentement à froid ; on le chauffe ensuite au bain-marie pendant une heure ; le tétraméthoxy stilbène précipite ; on le filtre et cristallise dans l'alcool .

Le point de fusion est 154-155°

Le poids du produit obtenu : 6,5 g.

Analyse :

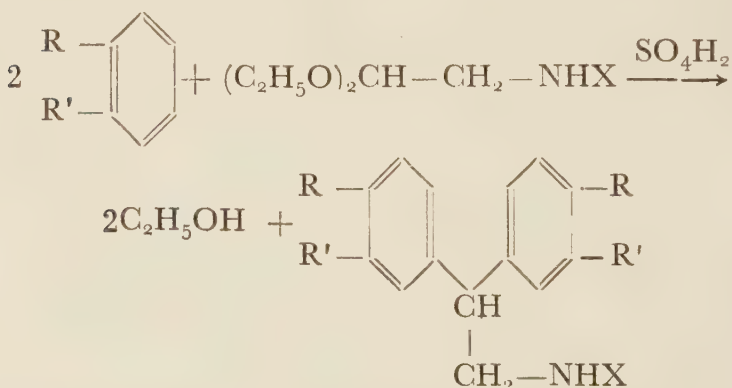
% Trouvé	% Calculé pour C ₁₈ H ₂₀ O ₄
C : 71,6	71,97
H : 6,8	6,71

CHAPITRE II

Préparation et propriétés caractéristiques des dérivés N-acylés des amines étudiées au chapitre précédent .

Les dérivés N-acylés de l'aminoacétaldiéthylique peuvent remplacer l'amine dans les condensations étudiées au chapitre I .

C'est ainsi qu'en utilisant un mode opératoire analogue nous avons obtenu avec l'anisole et le véatrole par condensation directe les dérivés N-acétylés , N-propionylés et N-benzoylés des polyméthoxydiphényléthylamines (I) et (II) .



(VII) $\text{R}=\text{OCH}_3$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{X}=\text{CH}_3-\text{CO}-$

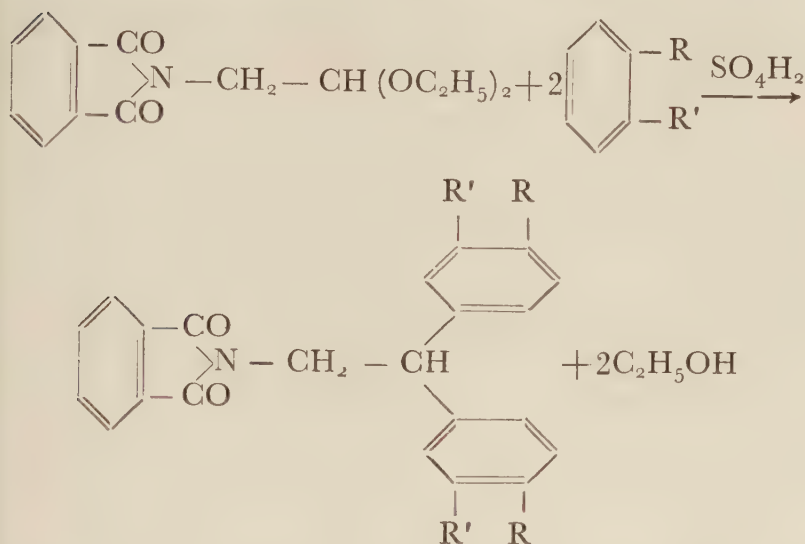
(VIII) « « , $\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-$

(IX) $\text{R}=\text{R}'=\text{OCH}_3$, $\text{X}=\text{CH}_3-\text{CO}-$

(X) « , $\text{X}=\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{CO}-$

(XI) « , $\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-$

Le phtalimidoacétal et le phtalimidoéthanal se condensent également d'une façon identique sur l'anisole et le vétratole et donnent les polyméthoxydiphénylphtalimidoéthane correspondants .



Avec $\text{R} = \text{OCH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$, on obtient le bis α - α -(méthoxy-4 phényl)- β -phtalimidoéthane (XII) .

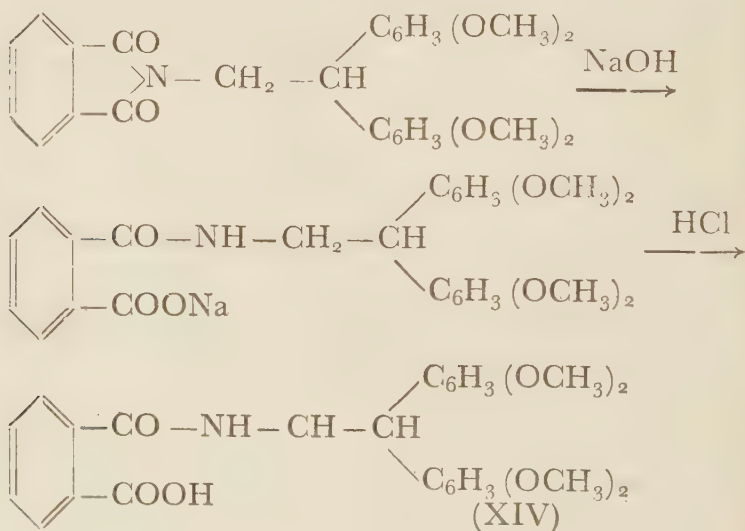
Avec $\text{R} = \text{R}' = \text{OCH}_3$, on obtient le bis α - α -(dimétoxy-3-4 phényl) β -phtalimidoéthane (XIII) .

Pour vérifier la constitution des amides obtenus par condensation des dérivés N-acylés de l'aminoacétal, nous les avons préparés par acylation des amines décrites au chapitre précédent .

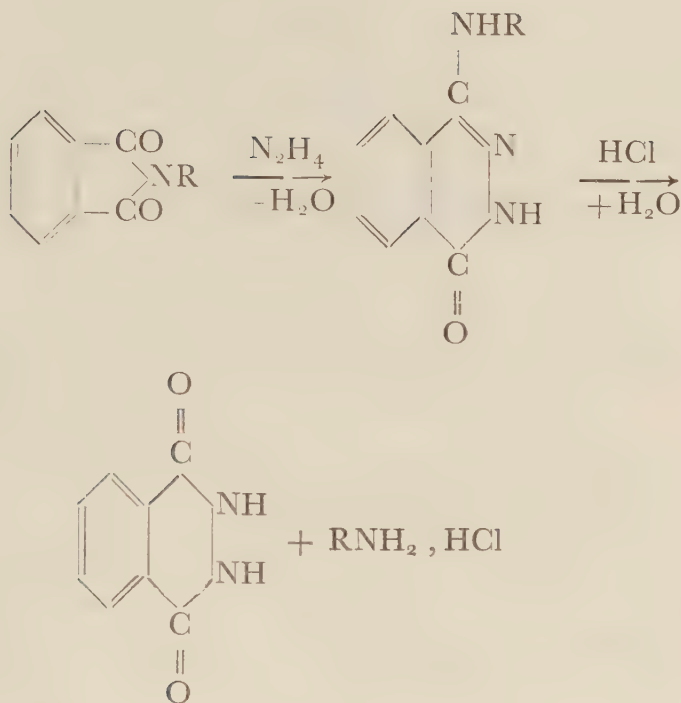
Les constantes et les résultats analytiques mettent en évidence l'identité des composés obtenus par les deux méthodes .

L'action de l'anhydride phtalique sur les amines (I) et (II) est différente ; avec la diphenyl éthylamine dérivant de l'anisole on obtient le même composé que par condensation directe, tandis que la phtalation de l'amine (II) dérivant du vétratole donne l'acide phtalamique correspondant (XIV) .

Ce dernier est également obtenu par l'hydrolyse alcaline et précipitation par l'acide chlorhydrique dilué du bis- α - α - (diméthoxy-3-1-phényl) β -phtalimidoéthane que nous avons préparé par condensation du vétratole sur le phtalimidoacétal diéthylique .



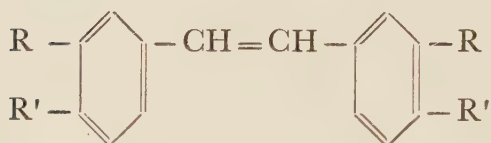
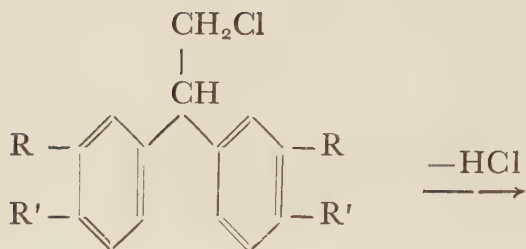
Par action de l'hydrazine , les alcoxydiphényl phtalimidoéthanes préparés fournissent les amines correspondantes .



Nous avons d'autre par essayé d'obtenir les amines (I) et (II) par la méthode de Gabriel .

Dans ce but nous avons préparé l' α - α -bis (méthoxy-4-phényl)- β -chloroéthac et l' α - α -bis (diméthoxy-3-4 phényl)- β -chloroéthane par condensation du chloracétal avec l'anisole et le vératrole suivant le mode opératoire indiqué par Dreyfuss (11) .

Chauffés avec le phtalimide potassé ces dérivés chlorés ne donnent pas la réaction attendue. Ils subissent une déchlorhydratation qui fournit directement les stilbènes correspondants (V et VI) que nous avons déjà obtenus par désamination nitreuse des amines(I) et (II).



(V) $\text{R}' = \text{OCH}_3$, $\text{R} = \text{H}$

(VI) $\text{R} = \text{R}' = \text{OCH}_3$

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des dérivés N-acétylés

Préparation du N-acétylaminoacétal diéthylique (12) $\text{CH}_3\text{CO} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$

Cet amide a été déjà préparé par l'action de l'anhydride acétique sur l'acétaldéhyde dans l'éther ; nous avons utilisé comme solvant l'eau en opérant de la manière suivante :

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique , on introduit :

acétaldéhyde	13,3 g (1 mol.)
H_2O	30 ^{cc}

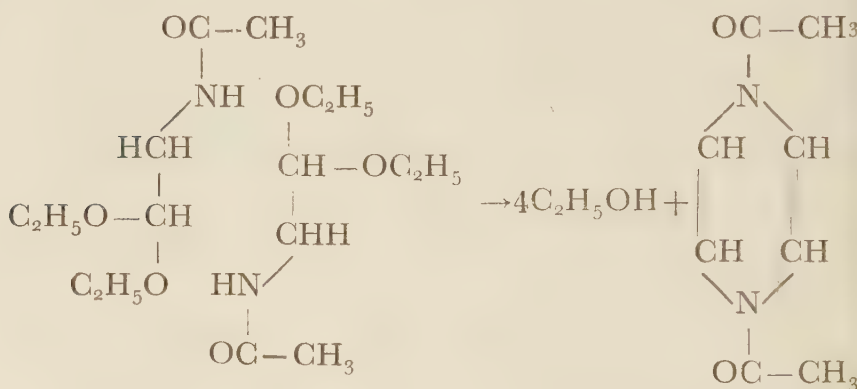
et on ajoute lentement en agitant 20,4 g d'anhydride acétique (2 mol.) . Le ballon est refroidi pendant l'addition de l'anhydride par un bain de glace . On maintient l'agitation pendant une heure après l'addition complète de l'anhydride puis on laisse reposer le mélange une nuit à température normale . On neutralise ensuite la solution à l'ammoniaque et on distille sous vide ; l'acétylaminoacétal passe à 145-146° sous un vide de 20 mm Hg avec un rendement de 70% à 75% .

Au cours de la distillation on observe la formation

d'un produit solide blanc qui , après cristallisation dans l'eau , fond à 189° .

Analyse : Trouvé % , C, 58,3 ; H, 6,16 ; N, 17,10.

Ce composé n'a pas encore été identifié d'une façon certaine . On peut supposer qu'il s'agit de la *N-N*-diacétyl-dihydro-1-4 pyrazine qui prendrait naissance par condensation entre deux molécules d'acétylaminoacétal .



Pour ce composé $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$, on aurait % :
 C 58,81 ; H 6,06 ; N 16,86 .

Préparation du *N*-acétyl bis(paraméthoxy-phényl) 1-1-amino-2 éthane (VII).

1/ Condensation de l'acétylaminoacétal diéthylique sur l'anisole .

On introduit dans un ballon Grignard :

Acétamidoacétal	:	5 g
Anisole	:	6,2 g
Acide acétique cristallisable	:	10 ^{cc}

On ajoute lentement en agitant à la solution acétique refroidie à 0° 10^{cc} d'acide sulfurique concentré par une ampoule à brome .

On abandonne ensuite le ballon pendant 24 h. à la température ordinaire, puis on verse le mélange dans l'eau glacée et on neutralise à l'ammonique. On cristallise le produit dans l'alcool absolu après l'avoir essoré et lavé à l'eau. Il est soluble dans les alcools méthylique-éthylque et le benzène chaud mais insoluble dans l'eau et l'éther .

On obtient alors 6 g du N-acétyl bis(paraméthoxy phényl)-1-1-amino-2-éthane avec un rendement de 70% qui, après recristallisation dans l'alcool, fond à 117-118°.

Analyse : % Trouvé	% Calculé pour C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N
C : 71,91	72,21
H : 7,15	7,07
N : 4,9	4,68

2/ Acétylation du bis α - α (para-méthoxy-phényl) β -aminoéthane .

Le chlorure d'acétyle réagit sur l'amine (I) dissoute dans le benzène en présence de la pyridine ou de bicarbonate de sodium et donne le dérivé N-acétylé cristallisable dans l'alcool qui fond à 117-118° et qui est identique à l'amide obtenu par condensation directe de l'anisole sur l'acétamidoacétal .

Mode opératoire : On dissout 5 g d'amine dans 25^{cc} de benzène sec puis on ajoute un excès de bicarbonate de sodium et 3^{cc} de CH₃COCl en agitant . On

maintient l'agitation pendant une heure après addition complète de chlorure d'acétyle; on laisse reposer le mélange une nuit et pour terminer la réaction on le chauffe pendant une heure au bain-marie ,

On filtre ensuite la solution benzénique, on la lave à l'eau pour éliminer l'excès de CH_3COCl puis on la sèche et on laisse cristalliser .

On peut également chasser le benzène sous vide et laver le résidu à l'eau chlorhydrique pour enlever l'amine qui n'a pas réagit et recristallise dans l'alcool absolu .

F : 117-118°

Rdt = 65-70%

Préparation du N-acétyl α - α - bis (diméthoxy-3-4 phényl) β -aminoéthane (IX) .

1/ Condensation de l'acétamidoacétal-diéthylique sur le vératrole .

On opère exactement dans les mêmes conditions que pour la réaction précédente . On introduit dans un ballon :

Acétamidoacétal	5 g
Vératrole	7,9 g
Acide acétique cristallisable	10 cc

On ajoute en agitant 10 cc de SO_4H_2 concentré peu à peu au mélange refroidi à 0° puis on l'abandonne pendant 24 h. à la température normale .

On neutralise ensuite le mélange versé dans l'eau glacée à l'ammoniaque . On filtre le produit précipité ,

on lave à l'eau et on le cristallise dans l'alcool . On obtient 7 g . du dérivé N-acétylé du bis α - α -(diméthoxy-3-4phényl)- β -aminoéthane , soit un rendement de 80%.

C'est un produit blanc soluble dans les alcools éthylique-méthylique, et le benzène à chaud , insoluble dans l'eau et l'éther . Le point de fusion au Maquenne: 127°.

Analyse :	% Trouvé	% Calculé pour $C_{20}H_{25}O_5N$
C :	67	67,20
H :	7,10	7,05
N :	3,96	3,92

2/ L'acétylation du bis- α - α -(diméthoxy-3-4phényl) β -aminoéthane nous a donné facilement le même produit obtenu par condensation avec un rendement de 75 à 80% . Les points de fusion et les résultats analytiques pour le produit préparé par les deux méthodes sont identiques .

Mode opératoire : On prend 5 g. de l'amine (II) dissout dans 15^{cc} d'acide acétique cristallisable avec 4^{cc} d'anhydride acétique. On laisse en contact deux heures puis on le chauffe pendant deux heures au reflux. On récupère ensuite l'acide sous vide et on cristallise le résidu dans l'alcool absolu. F : 127°.

Préparation des dérivés N-propionylés

Préparation du N-propionylaminoacétal .



On laisse en contact pendant 3 heures le mélange suivant :

Amino acétal (1/10 mol.)	13,3g
Anhydride propionique (1/10 mol + 20%)	16cc
Benzène	30cc

puis on le chauffe au bain-marie pendant 2 heures .
Ensuite on distille la solution benzénique sous vide .
Après le benzène et l'acide propionique le produit passe à 152-153° sous un vide de 20 mm Hg.

On obtient ainsi 14g. de propionamidoacétal, sous forme d'un liquide , soit un rendement de 75%.

Analyse :	% Trouvé	% Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$
C :	57,10	57,11
H :	10,15	10,12

Préparation du N-propionyl- α - α bis(diméthoxy-3-4-phényl) β -aminoéthane(X)

1/ Condensation du propionamidoacétal sur vé-ratrole .

Propionamidoacétal	5 g
Vératrole	7,3 g
Acide acétique cristallisable	10cc

On introduit en agitant au mélange ci-dessus refroidi au voisinage de 0° peu à peu 10^{cc} d'acide sulfurique concentré, puis on l'abandonne pendant 24 heures à la température ordinaire. On neutralise ensuite à l'ammoniaque glacé et on filtre le précipité et on le cristallise dans l'alcool.

C'est un produit blanc cristallisé soluble dans le benzène chaud, les alcools méthylique-éthylique mais insoluble dans l'éther et l'eau.

On l'obtient avec un rendement de 80%, ce qui représente 7,8 g de produit. Point de fusion au Maquenne : 137-138°.

Analyse :	% Trouvé	% Calculé pour $C_{21}H_{27}O_5N$
C :	67,60	67,54
H :	7,51	7,29
N :	3,80	3,75

2/ Action de l'anhydride propionique sur le bis- α - α (diméthoxy-3-4-phéyl)- β -aminoéthane.

L'anhydride propionique réagit dans le benzène sur l'amine et donne le dérivé N-propionylé avec un rendement de 80 à 85%.

Le point de fusion et l'analyse de cet amide correspondent à ceux observés pour le produit obtenu par condensation directe du propionamidoacétal sur le vé-ratrole.

Mode opératoire : On laisse en contact pendant 5 heures :

Anhydride propionique	:	3 cc
Amine (II)	:	5 g
Benzène sec	:	10 cc

puis on chauffe le mélange pendant 2 heures au bain-marie ; on chasse ensuite le solvant sous vide et on lave le produit à l'eau pour éliminer l'acide propionique ; on obtient alors 5 g du N-propionyl- α - α bis(diméthoxy-3-4-phényl) β -aminoéthane qui , après recristallisation dans l'alcool fond à 137-138°.

Préparation des dérivés N-benzoylés

Préparation du N-benzoyl aminoacétal (13)



On dissout dans un ballon 4 g de soude caustique dans 25^{cc} d'eau ; puis on ajoute en agitant 13,3 g d'aminocétal et peu à peu 12^{cc} de chlorure de benzoyle ; le ballon est refroidi à 0° pendant l'addition de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$.

On ajoute alors du benzène pour faciliter la séparation de l'amide et on décante et lave à l'eau carbonatée ; on distille ensuite la solution benzénique séchée sous vide ; le N-benzoyl aminoacétal passe à 205-207° sous un vide de 17 mm Hg ; le point d'ébullition signalé par Fischer est 205-206° sous 15 mm de Hg .

Préparation du N-benzoyl-bis (para-méthoxyphényl)-1-1-amino-2 éthane (VIII) .

1/ Condensation du N-benzoyl aminoacétal sur l'anisole .

On opère de la même manière que pour la condensation du dérivé acétylé selon les proportions suivantes :

Benzoylaminoacétal	: 5 g
Anisole	: 4,6g
Acide acétique cristallisable	: 10 cc
Acide sulfurique concentré	: 10 cc

L'acide sulfurique est ajouté lentement à 0° à la solution acétique agitée du mélange d'amine et d'anisole . Après l'addition de l'acide sulfurique , on laisse le mélange au repos pendant 24 heures à la température ordinaire et on neutralise ensuite la solution en versant peu à peu sur l'ammoniaque glacé .

Le produit précipite, on le filtre et cristallise dans l'alcool .

C'est un corps blanc cristallisé soluble à chaud dans les alcools méthylique et éthylique et le benzène, mais insoluble dans l'éther et l'eau .

Le poids de produit obtenu est 5,4 g , Rdt = 70%
F : 140-141°.

Analyse :	% Trouvé	% Calculé pour $C_{32}H_{23}O_3N$
C :	76,56	76,43
H :	6,64	6,41
N :	4,0	3,83

2/ Action du chlorure de benzoyle sur le bis (para-méthoxy-phényl)-1-1-amino-2éthane .

En présence de CO_3HNa ou de pyridine , le chlorure de benzoyle réagit facilement sur l'amine dans le benzène pour donner le composé que l'on obtient par condensation du benzoyl aminoacétal sur l'anisole .

Mode opératoire : Dans un Erlenmayer contenat 5g. d'amine dissoute dans 25^{cc} de benzène sec et un excès de pyridine ou du bicarbonate de sodium on introduit en agitant 4^{cc} de chlorure de benzoyle. On maintient l'agitation pendant une heure après addition et on laisse reposer le mélange une nuit . Ensuite pour terminer la réaction on le chauffe pendant une heure au bain-marie et on traite la solution benzénique par HCl dilué pour éliminer la pyridine et CO_3HNa en excès ; puis on chasse le benzène sous vide et on recristallise le produit dans l'alcool absolu .

F : 141° Rdt = 70-75%.

Préparation du N-benzoyl- α - α -bis(diméthoxy-3-4-phényl) β -aminoéthane .

1/ Condensation du benzoyl aminoacétal sur le vétratrole .

On opère exactement dans les mêmes conditions que pour la réaction précédente ; on prend :

Benzoylaminoacétal	:	5 g.
Vétratrole	:	5,83 g.
Acide acétique cristallisable	:	10 cc

puis on introduit en agitant 10^{cc} de SO_4H_2 concentré

dans la solution acétique refroidie à 0° par un bain de glace . On verse ensuite le mélange, après l'avoir abandonné pendant 24 heures à la température normale , sur l'ammoniaque glacé . Le produit (6,4 g) précipite , on le filtre et cristallise dans l'alcool il est soluble dans l'alcool chaud , le benzène chaud, insoluble dans l'eau et l'éthé .

F : 151° Rdt = 76% à 80%.

Analyse :

	% Trouvé	% Calculé pour $C_{25}H_{27}O_5N$
C :	71,2	71,23
H :	6,6	6,46
N :	3,36	3,32

2/ Action du chlorur de benzoyle sur le bis- α -(diméthoxy-3-4phényl)- β -aminoéthane .

Le chlorure de benzoyle réagit également sur l'amine (II) dérivant du vèratrole préparée précédemment et donne le dérivé N-benzoylé .

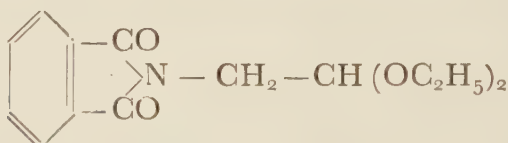
Le point de fusion et l'analyse de cet amide correspondent à ceux observés pour le produit obtenu par condensation directe eu benzoylaminoacétal sur le vèratrole .

Mode opératoire : Dans un Erlenmyer contenant 5g. d'amine dissoute dans 25cc de benzène sec et un excès de pyridine ou de bicarbonate de sodium, on ajoute en agitant 4cc de chlorure de benzoyle ; on continue à agiter pendant une heure après addition de C_6H_5COCl et on laisse au repos le mélange une nuit .

Ensuite, pour terminer la réaction, on le chauffe une heure au bain-marie. On traite la solution benzénique par HCl dilué pour éliminer le bicarbonate et la pyridine en excès; puis on chasse le benzène sous vide et on cristallise le produit dans l'alcool absolu. F:151° Rdt=75%.

Préparation des dérivés N-phталylés

Préparation du phталimidoacétal diéthylique(14)



Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on chauffe :

Aminoacétal 14,7 g (1/10 mol. + %10)

Anhydride phталique 14,8 g (1/10 mol.)

dans 100^{cc} de toluène sec à la température de l'ébullition pendant 4 heures, puis on élimine le solvant sous vide et on distille le produit.

Le phталimidoacétal passe à 208-210° sous un vide de 27 mm Hg avec un rendement de 80 à 85%; il est soluble dans l'alcool et le benzène. Le produit cristallisé fond à 75°.

Dosage d'azote :

% Calculé	5,32 pour C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N
% Trouvé	5,65

Préparation du bis(paraméthoxy phényl) -1-1-phtalimidoéthane (XII) .

1/ Condensation du phtalimidoacétal sur l'anisole.

On dissout dans un ballon 5 g de phtalimidoacétal dans 20^{cc} d'acide acétique et on ajoute à froid 4,1 g d'anisole , puis en refroidissant le ballon et en agitant on introduit 10^{cc} d'acide sulfurique concentré. Après l'addition complète de l'acide on abandonne le mélange à la température ordinaire pendant 24 heures .

On verse ensuite le tout dans l'eau glacée et on neutralise à l'ammoniaque. On essore et lave à l'eau le produit précipité ; on l'obtient avec un rendement de 75% . C'est un corps blanc cristallisable dans l'alcool et l'acide acétique . F: 155°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $C_{12}H_{21}O_4N$
C : 74,4	74,40
H : 5,75	5,47
N : 3,9	3,62

2/ Par action de l'anhydride phtalique sur la bis(paraméthoxy)phényl-éthylamine nous avons facilement obtenu le dérivé phtalylé de l'amine qui présente le même point de fusion et la même analyse que le produit préparé par condensation directe .

Mode opératoire : Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux on chauffe 5 g de l'amine (I) et 2,9 g

d'anhydride phtalique dans 40^{cc} du benzène sec à l'ébullition pendant 2 heures ; on chasse le solvant sous vide et on traite le produit par la soude diluée pour éliminer l'anhydride qui n'a pas réagi. On obtient 5,1 g de produit soit un rendement de 70% ; il cristallise dans l'alcool et l'acide acétique . F:155°.

Action de l'hydrazine sur le produit obtenu : obtention de l'amine (I) signalée au chapitre I .

On chauffe 5 g de produit dans 20^{cc} d'alcool avec un excès d'hydrate d'hydrazine (5 g) pendant 2h. à reflux puis on récupère l'alcool et on reprend par l'acide chlorhydrique dilué. On filtre ensuite le phtalyl-hydrazide et on neutralise le filtrat à l'ammoniaque pour libérer l'amine (2,5 g) , celle - ci , après recristallisation fond à 50° .

Préparation du bis α - α -(diméthoxy-3-4 phényl) β -phtalimidoéthane (XIII) .

Ce composé s'obtient par condensation du phtalimidoacétal sur le vétratole .

On opère de la même manière que pour l'anisole.

Dans un ballon contenant 5 g de phtalimidoacétal dissout dans 20^{cc} d'acide acétique cristallisable , on introduit 5,5 g de vétratole et lentement 10^{cc} d'acide sulfurique concentré . Le ballon est maintenu au voisinage de 0° pendant l'addition de l'acide ; on laisse le mélange en contact pendant 24 heures ; on verse ensuite le tout dans l'eau glacée et on neutralise à l'ammoniaque .

On obtient alors 6,8 g de produit , soit un rendement de 80% .

Il est blanc , soluble dans l'alcool . le benzène à chaud. Après recristallisation dans l'alcool , il fond à 132-133°.

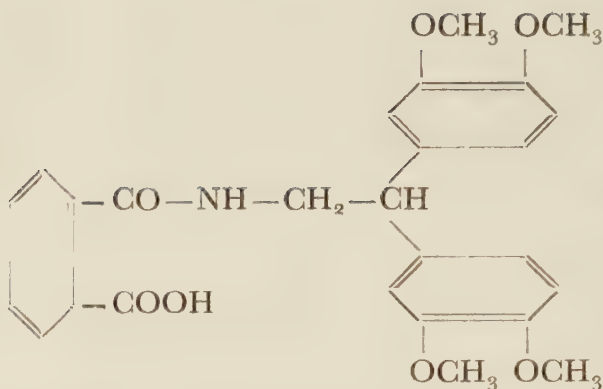
Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $C_{26}H_{25}O_6N$
C : 69,88	69,78
H : 5,72	5,63
N : 3,41	3,13

Action de l'hydrazine : On chauffe à reflux 5 g du phtalimide précédent avec un poids égal d'hydrazine hydratée dans 20^{cc} d'alcool pendant deux heures ; puis on concentre la solution et on ajoute l'acide chlorhydrique dilué . On filtre le précipité (phtalyl - hydrazide) et on neutralise le filtrat à l'ammoniaque pour libérer l'amine (3 g) . Celle-ci , après cristallisation, fond à 45° et est identique au produit(II) obtenu directement par condensation de l'aminoacétal avec le vétratole .

Action de l'anhydride phtalique sur le bis α - α (diméthoxy-3-4 phényl) β -aminoéthane .

On obtient dans ce cas l'acide phtalamique répondant à la formule snivante :



Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65 à 70% en chauffant pendant 2 heures à reflux un mélange d'anhydride (5 g) et d'amine (11 g) dans 40^{cc} de benzène sec. Après avoir chassé l'excès du solvant sous vide on filtre le précipité et on traite par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium pour éliminer l'anhydride qui n'a pas réagi. Il recristallise dans l'alcool absolu. F : 186-188°.

Analyse :

	% Trouvé	% Calculé pour C ₂₆ H ₂₇ O ₇ N
C :	67,21	67,08
H :	5,94	5,85
C :	3,07	3,01

Hydrolyse ménagée du bis-α-α-(diméthoxy-3-4 phényl)β-phtalimidoéthane.

Le bis-α-α-(diméthoxy-3-4 phényl)β-phtalimidoéthane chauffé au bain-marie avec la soude diluée se comporte comme un phtalimide simple et donne le sel de l'acide phtalamique correspondant soluble dans l'eau.

Cet acide précipite en neutralisant la solution alcaline par l'acide chlorhydrique .

En pratique on a pris 5 g de produit et on a chauffé au bain-marie pendant une heure avec 30^{cc} de soude à 30%. Après refroidissement et neutralisation par HCl dilué le précipité a été purifié par recristallisation dans l'alcool . Il fond à 186-188° et est identique au produit obtenu dans l'opération précédente .

Essai de préparation des dérivés phtalylés (XII) et (XIII) par la méthode de Gabriel .

Le bis- α - α - (p-méthoxy phényl) β -chloroéthane et le bis- α - α -(diméthoxy-3-4-phényl) β -chloroéthane sont préparés par la méthode de Dreyfuss par condensation du chloracétaldiéthylique avec l'anisole et le vétratole, et ont été traités par phtalimide potassée dans les conditions suivantes : On a chauffé sous pression 3,5 g de phtalimide potassée avec 7 g de dérivé chloré dans 50^{cc} d'alcool absolu successivement pendant 4-5 et 6 heures à des températures comprises entre 170-180°.

Après refroidissement on obtient des produits cristallisables dans l'alcool, dont les points de fusion et les résultats analytiques correspondent avec le para-diméthoxy stilbène (F: 208-210°) et le tétraméthoxy-3-4-3'-4' stilbène (F: 155°) que nous avons déjà obtenu par désamination nitreuse des amines(I) et (II) dans le chapitre I .

CHAPITRE III

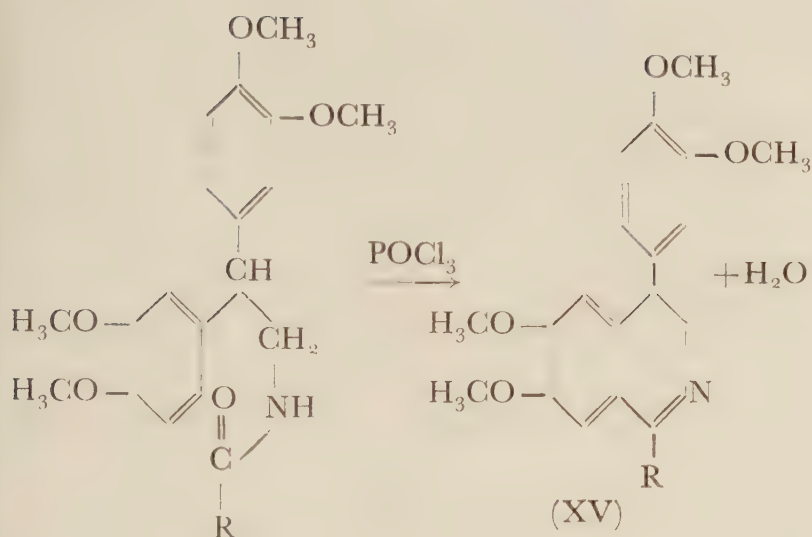
Synthèse de polyméthoxy isoquinoléines

La Plus importante des méthodes de synthèse du noyau isoquinoléine consiste à cycliser les amides dérivant des aryl- β -éthylamines .

Elle a pour origine le travail de Bischler et Napierelski(15) qui ont opéré à 200°, en présence de déshydratant comme l'anhydride phosphorique et le chlorure de zinc . On obtient ainsi , mais avec un faible rendement , une dihydro-3-4 isoquinoléine qui peut être déshydrogénée en isoquinoléine par chauffage sur du palladium divisé .

Nous avons préféré utiliser la modification de Piccet (16) et Decker (17) qui consiste à chauffer l'aryl-éthylamide avec l'oxychlorure de phosphore .

En soumettant à ce traitement les dérivés N-acylés de la gem-diphényl-éthylamine (II) dérivant du vétratole nous avons obtenu , avec des rendements de 60 à 75% des dihydroisoquinoléines nouvelles comportant en position 4 un noyau benzénique diméthoxylé .



(XV_a) : R = CH₃—

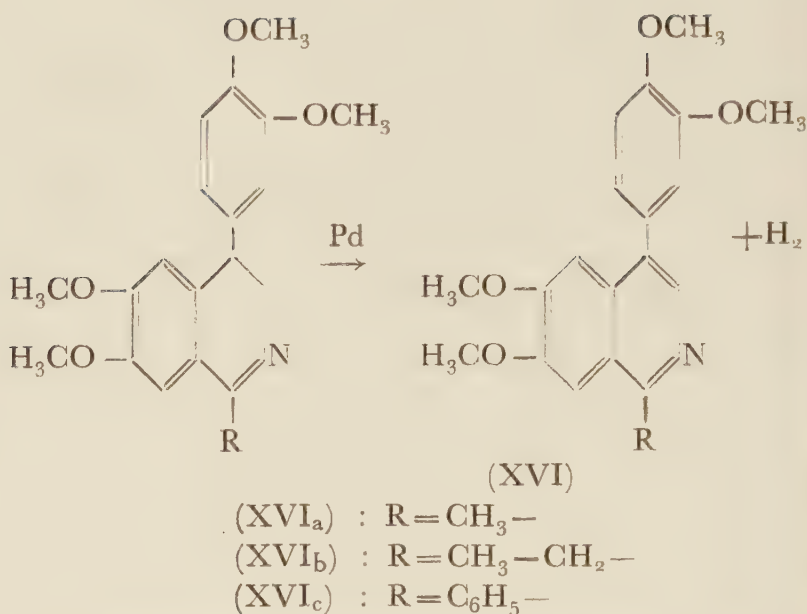
(XV_b) : R = CH₃—CH₂—

(XV_c) : R = C₆H₅—

Les composés obtenus sont des solides, soluble dans l'alcool et le benzène, peu solubles dans l'éther.

Nous avons préparé leurs chlorhydrates et picrates.

Chauffées dans la tétraline en présence de charbon palladié, ces dihydroisoquinoléines perdent H₂ pour donner les isoquinoléines correspondantes avec des rendements de 80%.



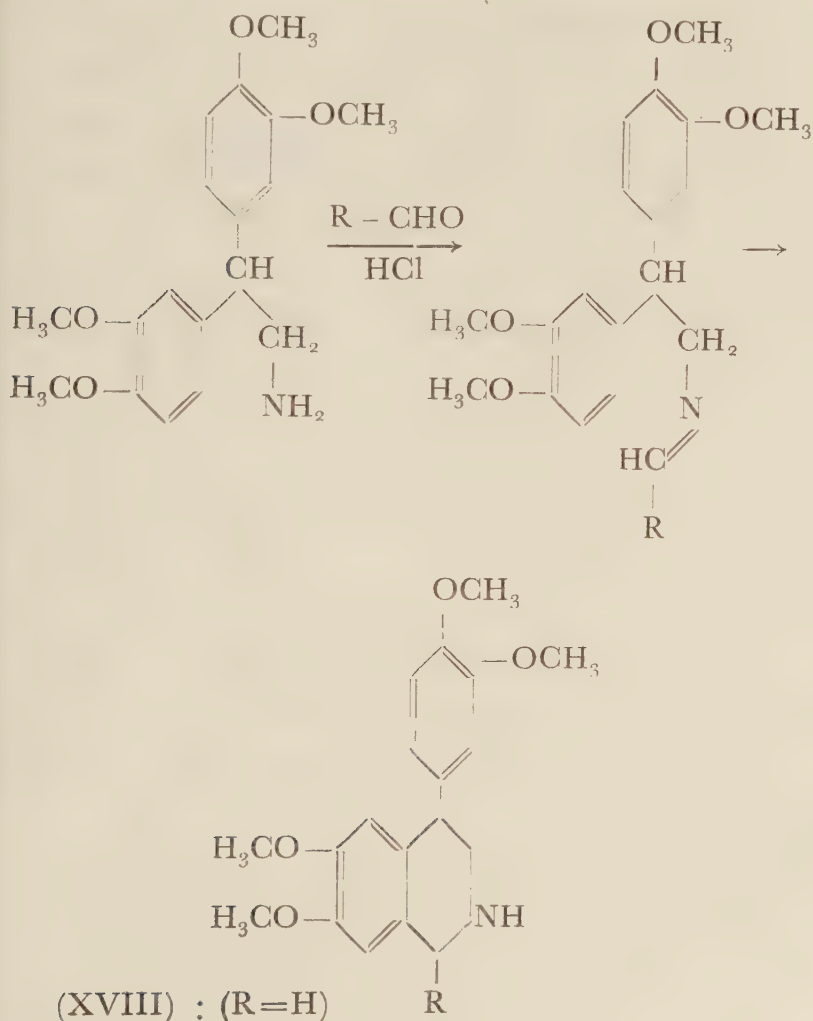
En ce qui concerne les amides de la bis α - α -(para-méthoxy phényl) β -éthylamine nous avons essayé dans diverses conditions l'action de plusieurs agents déshydratants (dérivés du phosphore pentavalent : P₂O₅, POCl₃, PCl₅) sans résultat appréciable.

Cet insuccès est explicable par le fait que dans le noyau de l'anisole la présence de substituant négatif —OCH₃ inhibe très fortement la mobilité de l'hydrogène situé en méta et s'oppose ainsi à la réaction de cyclisation.

Partant des aryl β -éthylamines, on sait depuis les travaux de Pictet et Spengler (18) qu'il est possible d'obtenir des tétrahydro isoquinoléines en condensant ces amines avec des aldéhydes en milieu fortement acide. Il se forme d'abord l'imine qui se cyclise assez facilement à chaud, en particulier en présence d'acide chlorhydrique. Diverses synthèses de tétrahydroiso-

quinoléines ont pu ainsi être réalisées à partir de paraéthylamines dérivant des éthers-oxydes du pyrocatechol.

En appliquant cette réaction au bis α -(diméthoxy-3-4phényl) β -amino-éthane(II), nous pensions obtenir assez facilement une série de tétrahydroisoquinoléines diméthoxy-phénylées en 4 :



Avec l'aldéhyde formique la condensation s'effectue dans de bonnes conditions et fournit avec un rendement de 70% la diméthoxy-6-7-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4-tétrahydro-1-2-3-4- isoquinoléine (XVII) .

Par contre il n'a pas été possible de la réaliser avec des rendements appréciables en utilisant les aldéhydes acétique et benzoïque .

Le mode opératoire préconisé par Lepape(19) qui consiste à opérer en présence d'acide phosphorique ne nous a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats .

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Cyclisation des amides acétique , propionique et benzoïque du bis α - α -(diméthoxy-3-4-phényl) β -aminoéthane .

Mode opératoire : On chauffe le mélange d'une des amides 5 g , POCl_3 , 12^{cc} , dissout dans 25^{cc} de toluène sec , à reflux pendant 4 heures ; puis on distille le solvant sous vide et reprend le résidu dans l'eau chaude . Ensuite on neutralise la solution filtrée à l'ammoniaque ou par une solution aqueuse de carbonate de potassium pour libérer la dihydroisoquinoléine .

Les chlorhydrates sont facilement obtenus par action de gaz chlorhydrique sec sur la base en solution benzénique sèche .

Les picrates cristallisent aisément lorsqu'on les prépare en solution hydroalcoolique .

Méthyl-1-1-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 diméthoxy-6-7 dihydro-3-4 isoquinoléine (XV_a).

Elle a été obtenue avec un rendement de 65% à partir du dérivé N-acétylé de l'amine (II) . C'est un corps solide très soluble dans la plupart des solvants organiques et qui cristallise difficilement . Son point de fusion approximatif est 70°.

Chlorhydrate de la base : Produit blanc soluble dans l'eau chaude et l'alcool . F : 191-192°.

Picrate : cristaux jaunes solubles dans l'alcool chaud. F : 220-221°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour (C ₂₆ H ₂₆ O ₁₁ N ₄)
C : 54,60	54,73
H : 4,75	4,59
N : 9,94	9,82

Ethyl-1-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 diméthoxy-6-7 dihydro-3-4 isoquinoléine (XV_b).

A partir de 5 g d'amide propionique on obtient 2,9 g du produit cristallisé soluble dans le benzène, les alcools méthylique et éthylique.

Rdt = 60% F: 129°

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour (C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N)
C : 71,10	70,96
H : 7,15	7,09
N : 3,85	3,94

Picrate : Cristaux jaunes insolubles dans l'eau et l'alcool à froid, peu soluble dans l'alcool à chaud. F:190-191°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour ($C_{27}H_{28}O_{11}N_4$)
C : 55,55	55,47
H : 5,10	4,42
N : 9,58	9,58

Phényl-1-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 diméthoxy-6-7 dihydro-3-4 isoquinoléine (XV_c) .

A partir de 5 g d'amide benzoïque on obtient 3,5g de dihydroisoquinoléine correspondante soit un rendement de 75% .

C'est un produit blanc soluble dans les alcools méthylique , éthylique, le benzène , mais peu soluble dans l'éther . On le cristallise dans un mélange d'éther et d'alcool . F : 129-130° .

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour ($C_{25}H_{25}O_4N$)
C : 74,77	74,42
H : 6,48	6,24
N : 3,38	3,47

Chlorhydrate : Il présente sous forme de cristaux jaunes verts . Il est soluble dans l'alcool , l'eau chaude , mais insoluble dans l'éther et le benzène . F : 163-164°.

Picrate : Cristaux jaunes insolubles dans l'eau , peu solubles dans l'alcool . F : 167-168°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $(C_{31}H_{28}O_{11}N_4)$
C : 59,28	58,85
H : 4,70	4,46
N : 9,03	8,85

**B) Déshydrogénation des dihydroisoquinoléines .
Passage aux isoquinoléines .**

Mode opératoire : Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'une arrivée de CO_2 , on introduit une solution de 5 g d'hydroisoquinoléine dans 40^{cc} de tétraline sèche . On ajoute 3g de charbon palladié à 5% et on chauffe à reflux pendant 4 h. en faisant barboter dans le mélange un lent courant de CO_2 .

Après refroidissement , on filtre la solution et on extrait la base en lavant à plusieurs reprises avec HCl dilué à 15% .

La base est ensuite précipitée en neutralisant les solutions chlorhydriques par l'ammoniaque .

Méthyl-1-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 diméthoxy-6-7-isoquinoléine (XVI_a).

Elle a été obtenue avec un rendement de 80% à partir de la dihydroisoquinoléine correspondante. C'est un corps solide , blanc , soluble dans l'alcool méthylique, l'alcool éthylique et le benzène , mais insoluble dans l'éther et l'eau . On le cristallise dans l'alcool.

F : 207-208°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour ($C_{20}H_{21}O_4N$)
C : 71,05	70,77
H : 6,35	6,23
N : 4,32	4,12

Chlorhydrate : C'est un produit blanc soluble dans l'alcool, l'eau chaude ; il recristallise dans l'alcool méthylique. F : 211-212°.

Picrate : Cristaux jaunes solubles dans l'alcool, insolubles dans l'eau. F : 240°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour ($C_{26}H_{24}O_{11}N_4$)
C : 54,95	54,93
H : 4,30	4,25
N : 9,86	9,85

Ethyl-1-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 diméthoxy-6-7-isoquinoléine (XVI_b)

Elle a été obtenue par la méthode indiquée avec un rendement de 57 à 80%. C'est un produit cristallisé. soluble dans les solvants ordinaires sauf l'éther et l'eau. F : 176°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour ($C_{27}H_{23}O_4N$)
C : 71,10	71,36
H : 6,68	6,56
N : 3,88	3,96

Picrate : Cristaux jaunes insolubles dans l'eau . solubles dans l'acétone à chaud . F : 222-223°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $(C_{27}H_{26}O_{11}N_4)$
N : 9,35	9,61

Phényl-1-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 diméthoxy-6-7 isoquinoléine (XVI_c).

On obtient 4 g de produit à partir de 5 g de dihydroisoquinoléine correspondante . ce qui représente un rendement de 82% . C'est un produit solide blanc cristallisable dans l'alcool ; il est insoluble dans l'eau et l'éther . F: 105-107°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $(C_{25}H_{23}O_4N)$
N : 3,49	3,35

Chlorhydrate : Il se présente sous forme de cristaux jaunes verts, soluble dans l'alcool et l'eau chaude , mais insoluble dans l'éther et le benzène ; il recrystallise dans l'eau . F : 193-194°.

Picrate : Cristaux jaunes insolubles dans l'eau , peu solubles dans l'alcool . F : 224°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $(C_{31}H_{26}O_{11}N_4)$
C : 59,06	59,05
H : 4,76	4,16
N : 8,72	8,88

C) Diméthoxy-6-7-(diméthoxy-3'-4'-phényl)-4 tétrahydro-1-2-3-4 isoquinoléine (XVII) .

On ajoute 5^{cc} de formaldéhyde à 40^o et 10^{cc} d'acide chlorhydrique concentré à 5 g d'amine (II) dissoute dans 10^{cc} du méthanol et on chauffe au reflux pendant deux heures .

Après refroidissement on obtient le chlorhydrate du produit attendu sous forme de cristaux blancs en aiguilles solubles dans l'alcool et l'eau chaude .

Après recristallisation dans l'alcool méthylique, le produit fond à 240°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour (C ₁₉ H ₂₄ O ₄ NCl)
C : 63,10	62,37
H : 6,4	6,61
N : 4,0	3,83

La neutralisation de la solution aqueuse du chlorhydrate par l'ammoniaque libère la base cristallisée, on filtre et cristallise dans le méthanol . C'est un produit blanc, soluble dans l'alcool, le benzène chaud. insoluble dans l'éther et l'eau.

Rdt = 70%. F : 147°.

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour (C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N)
C : 69,3	69,28
H : 6,9	7,04
N : 4,4	4,25

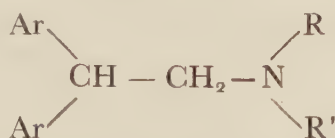
Picrate : Cristaux jaunes insolubles dans l'alcool et l'eau , peu solubles dans l'acétone . F : 233° .

Analyse :

% Trouvé	% Calculé pour $(C_{25}H_{26}O_{11}N_4)$
C : 54,50	53,76
H : 4,91	4,69
N : 9,81	10,03

CONCLUSION

Au cours de ces essais , nous avons mis en évidence la possibilité d'obtenir d'une manière certaine des dérivés du type :



par condensation des composés aromatiques sur l'aminocétal-diéthylique et ses dérivés N-substitués , en milieu acéto-sulfurique . Ainsi , le bis- α - α -(méthoxy-4-phényl) β -aminoéthane et le bis α - α -(diméthoxy 3-4-phényl) β -aminoéthane ont été obtenus avec de bons rendements en utilisant l'anisole et le vétratole dans les condensations envisagées . Les dérivés N-substitués de ces amines ont été également préparés par condensation directe de l'anisole et du vétratole avec les dérivés N-acylés et N-phtalylés de l'aminocétal .

Rappelons que dans les condensations effectuées avec le benzène et ses homologues nous n'avons pas eu de résultats positifs, tandis que les phénols conduisent à des dérivés polycondensés .

Enfin , la phtalation de la diphényléthylamine dérivant du vétratole n'a jamais donné le phtalimidoéthane attendu , mais a toujours produit l'acide phtalamique correspondant .

D'autre part, selon la méthode de Pictet et Spengler, le bis α - α -(diméthoxy 3-4-phényl) β -aminoéthane en milieu fortement chlorhydrique n'a donné de résultats positifs qu'avec le formol.

La cyclisation des dérivés N-acylés du bis α - α -(diméthoxy 3-4-phényl) β -aminoéthane par l'oxychlorure de phosphore a fourni des dihydroisoquinoléines nouvelles comportant un noyau benzénique diméthoxylé en position 4 ; celles-ci, par déshydrogénation catalytique donnent des isoquinoléines correspondantes.

Parmi ces dernières, nous avons le méthyl-1-1-(diméthoxy 3'-4'-phényl)-4-diméthoxy 6-7-isoquinoléine, isomère de la papavérine.

Par contre, il nous a été impossible d'obtenir par les mêmes méthodes des dihydro- et tétrahydroisoquinoléines dérivant du bis α - α -(méthoxy-4-phényl) β -aminoéthane.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Oscar Hinsberg D. R. P. n° 360-607 , 364-046 373-286 .
P. Friedlaender 1921-1925 (14) 1278-1279.
- (2) M. B. Neher et R. T. Blickenstoff , Ing. Eng. Chem. 1951 (43) 2875 .
- (3) Bosler Ber. dtsh. Chem. Ges. 1881 (14) 328.
- (4) Gattermann Ber. dtsh. Chem. Ges. 1895(28) 2870 .
- (5) Hans Schnackenberg et R. Scholl Ber. dtsh. Chem. Ges. 1903 (36) 654.
- (6) V. Kostanecki Ber. dtsh. Chem. Ges. 1906 (39) 4027.
- (7) Jeanne Lévy et Paul Gallais Bull. Soc. Chem. 1928 (43) 862 .
- (8) H. Wiechell Ann. d. Chem. 1891 (279) 341.
- (9) Paul Hoering et Karl Paul Gralert Ber. dtsh. Chem. Ges. 1909 (42) 1205 .
- (10) W. Feuerstein Ber. dtsh. Chem. Ges. 1901 (34)416.
- (11) P. Dreyfuss - Thèse Bonn 1933 .
- (12) R. J. Collins et ses collègues Journ. Pharm. et Pharmacol. 1952 (4) 693-709.
- (13) Emile Fischer Ber. dtsh. chem. Ges. 1893(26) 465 .
- (14) P. W. M. Corquedale et T. B. Jonhnson Jour. trav. Chem. Pays - Bas 1932 (51) 483-89.

- (15) A. Bischler et B. Napierelski Ber. dtsch. Chem. Ges. 1893 (26) 1903.
- (16) A. Pictet et M. Inkelstein Ber. dtsch. Chem. Ges. 1909 (42) 1979.
- (17) H. Decker et W. Kropp Ber. dtsch. Chem. Ges. 1909 (42) 2073.
- (18) A. Pictet et T. Spengler Ber. dtsch. Chem. Ges. 1911 (44) 2030.
- (19) P.A.Lepape Comptes-rendus 1952(234)1175.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**« L'utilisation du fluorure de bore comme
catalyseur en série aromatique »**

Vu et approuvé :

Paris, le 23 Mars 1957

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS

VU

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean SARRAILH

